

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Neurological impairment in patients with HIV on antiretroviral therapy: literature review

Agnė Augustaitytė¹, Miglė Puodžiūnaitė¹, Tomas Šarnauskas¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) is a retrovirus that causes autoimmune deficiency syndrome (AIDS). In Lithuania, as in many European countries, HIV-1 is the most common type of HIV and is most often transmitted during sexual intercourse. HIV-infected patients receive antiretroviral therapy (ART), which is usually a combination of several antiretroviral drugs (ARVs) that target specific events in pathogenesis of HIV. The most widely used ARV groups are nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), CCR5 antagonists, fusion inhibitors, HIV-1 protease inhibitors, pharmacokinetic enhancers, and integrases. CCR5 antagonists and fusion inhibitors stop the interaction between HIV and the host cell by inhibiting HIV attachment and penetration into CD4 cells. Inside the host cell, NRTIs and NNRTIs disrupt the HIV reverse transcription process, thereby stopping the synthesis of double-stranded DNA, integrases prevent the integration of HIV DNA into the host cell DNA, and HIV protease inhibitors inhibit the synthesis of HIV proteins. In addition, pharmacokinetic enhancers inhibit CYP3A4, thereby increasing the effects of other ARVs. HIV, on the other hand, is highly neurotropic and is therefore associated with the development of neurological symptoms and signs even in patients on ART. Some of the most common neurological disorders, also known as HIV-associated neurocognitive disorders (HAND), are HIV-associated dementia (HAD) and mild neurocognitive disorder (MND). HAND is associated in changes in cognitive activity, motor skills, and behavior that ART often fails to suppress. In contrast, adverse reactions in some ARV groups may have negative effects on patients' neurological status.

Keywords: HIV associated dementia, neurocognitive disorders, retrovirus, antiretroviral therapy.

Neurologiniai sutrikimai tarp ŽIV infekuotų pacientų, kuriems skiriama antiretrovirusinė terapija: literatūros apžvalga

Agnė Augustaitytė¹, Miglė Puodžiūnaitė¹, Tomas Šarnauskas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Žmogaus imunodeficitu virusas (ŽIV) yra retrovirusas, sukeliantis autoimuninio deficito sindromą (AIDS). Lietuvoje, kaip ir daugelyje Europos šalių, labiausiai paplitęs ŽIV-1 tipas, kuriuo dažniausiai užsikrečiama lytinių santykių metu. ŽIV užsikrėtusiems pacientams taikoma antiretrovirusinė terapija (ART), kurią paprastai sudaro antiretrovirusinių vaistų (ARV) kombinacijos, nukreiptos į specifines ŽIV patogenezės grandis. Plačiausiai naudojamoms ARV grupėms yra priskiriami: nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NRTI), ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNRTI), CCR5 antagonistai, fuzijos inhibitoriai, ŽIV-1 proteazės inhibitoriai, farmakokinetiniai PI sustiprintojai (angl. *pharmacokinetic enhancers*) bei integrazės. CCR5 antagonistai ir fuzijos inhibitoriai nutraukia ŽIV ir ląstelės šeiminkės sąveiką - sustabdo ŽIV prisijungimą ir penetraciją į CD4 ląsteles. Ląstelės šeiminkės viduje veikiančios NRTI ir NNRTI sutrikdo ŽIV atvirkštinės transkripcijos procesą, todėl sustabdo dvigrandės DNR sintezę. Integrazės neleidžia ŽIV DNR įsiterpti į ląstelės šeiminkės DNR, o ŽIV proteazės inhibitoriai neigiamai veikia ŽIV baltymų sintezę. Tuo tarpu farmakokinetiniai PI sustiprintojai inhibuoja CYP3A4 ir padidina kitų ARV grupių poveikį. Tačiau net ir taikant ART pastebima, jog pacientams pasireiškia neurologiniai simptomai ir požymiai, kurie yra susiję su ŽIV neurotropiškumu. Vieni iš dažniausiai pasitaikančių neurologinių sutrikimų - ŽIV asocijuoti neurokognityviniai sutrikimai (HAND), kurie apima ŽIV asocijuotą demenciją (HAD) bei lengvesnius neurokognityvinius sutrikimus (MND). HAND pasireiškia kognityvinės veiklos, motorikos ir elgesio pokyčiais, kurie dažnai išlieka nepriklausomai nuo ART taikymo. Priešingai, tam tikrų ARV grupių nepageidaujamas poveikis gali veikti pacientų neurologinę būklę neigiamai.

Raktažodžiai: ŽIV asocijuota demencija, neurokognityviniai sutrikimai, retrovirusas, antiretrovirusinė terapija.

1. Įvadas

Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV) - tai virusas, priklausantis retrovirusų šeimai, lentivirusų genčiai ir sukeliantis autoimuninio deficito sindromą (AIDS). Pagal genetinę struktūrą yra išskiriami du ŽIV tipai: Lietuvoje, kaip ir visame pasaulyje, plačiausiai paplitęs ŽIV-1 ir rečiau sutinkamas, įprastai vakarų Afrikoje, mažesnio užkrečiamumo - ŽIV-2 tipas. ŽIV-1 dar yra skirstomas į keturias grupes, iš kurių dažniausiai aptinkama M grupė. Pastarąją sudaro A, B, C, D, F, G, H, J ir K subtipai. Europoje jau ilgą laiką vyrauja B subtipas [1].

Sergamumas ŽIV Lietuvoje, remiantis paskutiniaisiais užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro duomenimis, 2018 metais sumažėjo lyginant su 2017 metais, tačiau ryškios mažėjimo tendencijos per 2015 - 2018 metus nebuvo stebima. Buvo nustatyta, kad Lietuvoje 2018 metais iš visų ŽIV užsikrėtusių asmenų daugiau nei du trečdaliai sudaro vyrai bei daugiau nei pusę užsikrėtusiųjų - 39-45 metų asmenys [2]. Didesnis vyrų sergamumas stebimas ir daugelyje kitų pasaulio šalių. Manoma, kad tai glaudžiai susiję su dažniausiais ŽIV perdavimo būdais [3].

Galimi keli ŽIV plitimo būdai: homoseksualių bei heteroseksualių lytinių santykių metu, parenteriniu keliu, dažniausiai vartojant intraveninius narkotikus, ir perinataliniu būdu (perdavimas nėštumo, gimdymo, žindymo metu) [3]. 2018 metais Lietuvoje vyraujantys užsikrėtimo būdai buvo lytiniai heteroseksualių santykiai bei intraveninių narkotikų vartojimas [2]. Kiti atlikti epidemiologiniai tyrimai rodo, kad centrinėje ir

vakarų Europoje vyraujantys ŽIV užsikrėtimo būdai - homoseksualių bei heteroseksualių lytiniai santykiai, o užsikrėtimas vartojant intraveninius narkotikus stebimas dažniau rytų Europos šalyse. Tuo tarpu, daugiau nei 90 procentų ŽIV infekuotų vaikų užsikrečia perinataliniu laikotarpiu. Kita vertus, nėštumo metu skiriama antiretrovirusinė terapija (ART) vaikų sergamumą nuo 2010 metų sumažino dvigubai [3].

Struktūriškai ŽIV panašus į kitus retrovirusus: išskiriamas baltyminis matriksas, apvalkalas su glikoproteinais (GP120, GP41 ir kt.), viduje esanti linijinė, viengrandė RNR su nukleokapsidėmis ir fermentai, svarbūs viruso patekimui į ląstelę bei replikacijai - proteazė, atvirkštinė transkriptazė (AT), integrazė. ŽIV replikacija susideda iš septynių pakopų: prisijungimo (angl. *attachment*), penetracijos ir viruso genomo išlaisvinimo (angl. *penetration and uncoating*), replikacijos (angl. *replication*), integracijos (angl. *integration*), sintezės (*proteolytic processing*), viriono suformavimo (angl. *assembly*) ir pumpuravimosi (angl. *budding*) [4]. Po ŽIV patekimo į organizmą, ant apvalkalo esantys GP120 ir GP41 sąveikauja su CD4 ląstelėmis, sukeldami ŽIV apvalkalo pokyčius. Tai sąlygoja CCR5 arba/ir CXCR4 koreceptorių prisijungimą ir galiausiai, dalyvaujant GP41, ŽIV ir CD4 membranų susiliejimą [4, 5]. Penetracijos ir viruso genomo išlaisvinimo stadija priklauso nuo kapsidės stabilumo ir ŽIV sąveikos su ląstelės šeiminkės faktoriais, tačiau tikslus jos mechanizmas iki šiol nėra žinomas [6]. Dalyvaujant AT iš viengrandės RNR sintetinama dvigrandė DNR, kuri integravės pagalba įterpiama į CD4 ląstelės genomą. Tai lemia ŽIV baltymų sintezę kartu su ląstelės šeiminkės baltymais.

Susintetinti baltymai surenkami į nebrandų virioną, kuris prijungęs dalį ląstelės šeimininkės plazminės membranos įgauna brandžią formą ir gali infekuoti kitas ląsteles [4].

Neurologinės ŽIV komplikacijos vis dar išlieka rimta klinikinė šių dienų problema, nepaisant taikomos ART, nukreiptos į atitinkamas patogenezines grandis. Dėl ŽIV neurotropiškumo neurologiniai simptomai pacientams gali pasireikšti bet kurioje užsikrėtimo stadijoje. Net iki 70 proc. ŽIV pacientų galiausiai išsivysto neurologiniai simptomai bei požymiai, o atliekant autopsijas nervinio audinio pokyčiai stebimi net iki 90 proc. pacientų [7]. Šiame straipsnyje, remiantis naujausia mokslinė literatūra, analizuojami ART ypatumai bei jos sąsaja su neurologinių sutrikimų išsivystymu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems taikomas šis gydymas.

2. Antiretrovirusinė terapija

2.1. CCR5 antagonistai

CCR5 antagonistas Maravirokas jungiasi prie CCR5 koreceptorius CD4 ląstelių paviršiuje ir blokuoja ŽIV GP120 bei ląstelės šeimininkės sąveiką. Tačiau šis vaistas nėra efektyvus, kai ŽIV jungiasi prie CXCR4 koreptorių, o ne prie CCR5 koreptorių, todėl prieš skiriant CCR5 antagonistus turi būti atliekami tyrimai, kurie padėtų įsitikinti, kad viruso pateikimui į ląstelę yra reikalingi tik CCR5 koreptoriai [8]. Maravirokas yra fermento CYP3A4 substratas, todėl terapinė dozė skiriama atsižvelgiant, ar nėra vartojami kiti medikamentai, veikiantys šio fermento aktyvumą. Dažnas Maraviroko nepageidaujamas poveikis yra hepatotoksiškumas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, karščiavimas, ortostatinė hipotenzija,

ypač pacientams kenčiantiems nuo IFN. Šis medikamentas nėra naudojamas klinikinėje praktikoje dėl tyrimų, skirtų įvertinti ŽIV ir CCR5 koreceptorius tropizmui, aukštos kainos. [9].

2.2. Fuzijos inhibitoriai

Fuzijos inhibitoriai neleidžia ŽIV virusui patekti į ląstelę, nes jungiasi prie HR1, esančio viruso apvalkalo GP41 struktūroje ir stabdo konformacijos pasikeitimus, reikalingus viruso ir ląstelės membranos susiliejimui. Fuzijos inhibitoriai dažniausiai skiriami intraveniškai du kartus per dieną. Dėl tokio vartojimo būdo pacientams dažnai pasireiškia lokalių reakcijų, pavyzdžiui, eritema, mazgeliai, pūliniai ir skausmas. Kadangi šie vaistai nevartojami peroraliai, jie paprastai skiriami tik pacientams, kuriems nėra efektyvi kita ART [10].

2.3. Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NRTI) buvo pirmieji JAV maisto ir vaistų administracijos (angl. FDA – *food and drug administration*) patvirtinti vaistai, kurie iki šiol išlieka vienas svarbiausių kombinuotos antiretrovirusinės terapijos komponentų. NRTI yra nukleozidų analogai, sutrikdantys atvirkštinę transkripciją [9]. NRTI ląstelėje yra fosforilinami iki aktyvių formų - difosfatų ir trifosfatų. Pastarieji metabolitai slopina fermentinį ŽIV atvirkštinės transkriptazės aktyvumą, prisijungdami prie nukleotido atitiktens DNR grandinėje. Kadangi metabolitai neturi 3'-hidroksil grupės, negali formuoti 5' 3' jungties su kitu komplementariu nukleotidu. Tai lemia ankstyvą DNR grandinės

terminaciją. Dažniausiai skiriami šios grupės vaistai - Abakaviras, Emtricitabinas, Zidovudinas, Lamivudinas bei Tenofoviras. Šie NRTI atstovai pasižymi specifiniu nepageidaujamu poveikiu dėl mitochondrinės DNR (mtDNR) pažaidos [11]. Su pavojingais ir itin išreikštais šalutiniais poveikiais yra susiję senosios vaistų kartos atstovai (Zidovudinas, Didanozinas ir Stavudinas) [12]. Pavyzdžiui, kaulų čiulpų pažaida, miopatijos yra siejamos su Zidovudino vartojimu; periferinė neuropatija, pankreatitas dažnai išsivysto dėl Didanozino ir Stavudino. Zidovudinas ir Stavudinas yra susiję su negrįžtama lipotrofija. Visi šie atstovai taip pat gali sukelti kepenų steatozę, cirozę ir laktatinę acidozę. Naujesnės kartos NRTI - Abakaviras, Tenofoviras, Lamivudinas, Emtricitabinas- turi mažesnę neigiamą poveikį mtDNR γ polimerazei, todėl rečiau stebimi minėti nepageidaujami reiškiniai [13]. NRTI nėra metabolizuojami CYP450 sistemos, dėl to ne taip dažnai sąveikauja su kitais vaistais [8].

2.4. Ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai

NNRTI - ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai - skiriasi nuo NRTI medikamentų tuo, jog jiems nereikia intraląstelinio fosforilavimo farmakodinaminiam efektui pasiekti. Šie medikamentai inhibuoja atvirkštinę transkriptazę, keisdami jos struktūrą, taip sustabdydami viruso dauginimosi ciklą. NNRTI atstovai yra: Efavirezas, Etravirinas, Nevirapinas, Rilpivirinas, Doravirinas. Teoriškai, NNRTI yra labai efektyvūs kovojant su virusu, tačiau greitai vystosi viruso atsparumas šiems medikamentams dėl K103N ir

Y181C mutacijų ŽIV atvirkštinėje transkriptazėje ir pasireiškia ryškios nepageidaujamos reakcijos. Medikamentai gali sukelti varginantį bėrimą, sutrikdyti kepenų funkciją ar net prisidėti prie CNS pažaidos, psichikos sutrikimų, pavyzdžiui, depresijos išsivystimo [14]. Visi NNRTI metabolizuojami CYP3A4 sistemos, todėl jų skyrimas turi būti derinamas su kitais medikamentais.

2.5. Integrazės inhibitoriai

Integrazė - svarbus fermentas ŽIV replikacijos cikle, įterpiantis AT suformuotą viruso DNR į ląstelės šeimininkės chromosominę DNR. Po to, kai yra suformuojama virusinė DNR, integrazė pašalina du nukleotidus – guaniną ir timiną – nuo 3' virusinės DNR galo, palikdama laisvus citozino ir adenino nukleotidus, turinčius hidroksilo grupę. Tuomet integrazė katalizuoja DNR perkėlimą į branduolį, kur laisvi virusinės DNR galai formuoja fosfodiesterazės jungtį su ląstelės šeimininkės DNR grandine. Integracijos procesas gali įvykti bet kurioje CD4 ląstelės DNR grandinės vietoje [15]. Būtent kovalentinės jungties suformavimą, t.y., virusinės DNR įterpimą į žmogaus genomą, stabdo integrazės inhibitoriai. Šie medikamentai, kurių pirmasis atstovas yra Raltegraviras, FDA JAV buvo patvirtinti 2007 metais, o šiuo metu taip pat patvirtinti Elvitegraviras ir Dolutegraviras. Ši ARV grupė, lyginant su kitomis, yra gerai toleruojama, kadangi vieninteliai nurodomi pašaliniai poveikiai yra miego sutrikimai bei bėrimai, kurie labiausiai būdingi Raltegravirui. Sunkesniais atvejais, ypač vartojant Elvitegravirą, gali sutrikti inkstų funkcija. Visi integrazės inhibitoriai sąveikauja su polivalentiniais katijonais - magniu, aliuminiu,

kalciu, kurie įeina į rūgštingumą mažinančių ir kitų vaistų sudėtį. Tai gali neigiamai veikti integrazės inhibitorių farmakokinetines savybes.

2.6. ŽIV-1 proteazės inhibitoriai

ŽIV-1 proteazė yra atsakinga už visų viruso fermentų ir struktūrinių baltymų produkciją. Be šio fermento nesusiformuotų subrendę ir kitas ląsteles infekuoti galintys virionai. ŽIV fuzijos metu patekus į T limfocitus viruso RNR, veikiant AT, yra verčiama į DNR. Pastaroji patenka į ląstelės branduolį ir yra įterpiama į šeimininko genomą. Tuomet vykstant transkripcijai ir transliacijai susintetinamas polipeptidas, kurį ŽIV-1 proteazė skaido atitinkamose vietose ir suformuoja viriono baltymus (struktūrinius ir nestruktūrinius), kurie susikaupia ląstelės paviršiuje. Būtent paskutinį, itin svarbų viruso replikacijos ciklo etapą blokuoja ŽIV-1 proteazės inhibitoriai (PI), todėl be reikalingų struktūrinių ir nestruktūrinių baltymų nauji virionai susidaryti negali. Proteazės inhibitoriai turi pranašumą prieš kitas medikamentų grupes, kadangi jiems lėčiausiai vystosi ŽIV atsparumas [16]. Šiuo metu FDA yra patvirtinusi 9 proteazės inhibitorius, iš kurių Indanaviras ir Nelfinaviras priklauso pirmosios kartos PI. Jie retai naudojami klinikinėje praktikoje dėl trumpos pusėjimo trukmės ir mažo bioprieinamumo. Tuo tarpu antrosios kartos atstovai - Itonaviras, Sakvinaviras, Lopinaviras, Fosamprenaviras, Tipranaviras, Atazanaviras, Darunaviras - pasižymi geresnėmis farmakokinetinėmis ir farmakodinaminėmis savybėmis, nei pirmosios kartos atstovai, tačiau taip pat sukelia nepageidaujamas reakcijas, tokias kaip - dislipidemija, rezistentiškumas insulinui,

hiperglikemija, lipodistrofija. Pirmosios kartos atstovams, lyginant su antrosios, žymiai greičiau išsivysto rezistentiškumas, o nepageidaujamos reakcijos būna labiau išreikštos. Visi PI yra metabolizuojami CYP3A4 fermentų sistemos, todėl norint pagerinti farmakokinetines savybes, PI yra skiriami kartu farmakokinetiniais PI sustiprintojais (angl. *pharmacokinetic enhancers*) [9].

2.7. Farmakokinetiniai PI sustiprintojai

Farmakokinetiniai PI sustiprintojai - Ritonaviras ir Kobicistatas. Farmakokinetiniai PI sustiprintojai inhibuoja CYP3A4 fermentus, todėl dažnai yra skiriami su medikamentais, kurie yra metabolizuojami šios sistemos. Jie didina vaisto koncentraciją plazmoje, palengvinami vaisto dozavimą. Kobicistatas specifiskiau inhibuoja CYP3A4 fermentus nei Ritonaviras, bet neturi antiretrovirusinio poveikio. Jis yra skiriamas pastovia doze kartu su integrazės inhibitoriumi Elbitegraviru ir 2 pasirinktais NRTI grupės atstovais. Ritonaviras paprastai yra skiriamas su proteazės inhibitoriais [17].

3. Neurologiniai sutrikimai

3.1. ŽIV sukelti neurologiniai sutrikimai

ŽIV asocijuota demencija (angl. HAD - *HIV associated dementia*) - tai lėtinis neurologinis sutrikimas, kuriam būdinga atminties, motoriniai bei asmenybės pokyčiai. Prieš ARV sukūrimą, HAD buvo dažna klinikinė problema - jos paplitimas siekė 20 – 30 proc. pacientų, infekuotų ŽIV. Pradėjus taikyti ART, HAD dažnis siekė mažiau nei 5 proc. [18]. Nepaisant gydymo ARV efektyvumo, lengvesni neurokognityviniai

sutrikimai (angl. MND – *mild neurocognitive disorders*) vis dėlto išlieka dažni pacientams, infekuotiems ŽIV. MND kartu su HAD sudaro ŽIV asociuotų neurokognityvinių sutrikimų grupę (angl. HAND - *HIV-associated neurocognitive disorders*) [19]. Pagrindiniai HAND simptomai skirstomi į 3 dideles grupes: kognityvinę, motorinę ir elgesio. Kognityvinių funkcijų sutrikimas apima koncentracijos problemas (sunkumai palaikant pokalbį, nesugebėjimas pabaigti rutininių užduočių, ilgesnių sakinių), atminties sutrikimas (pamirštami telefono numeriai, vaistų vartojimo grafikas, buvę pokalbiai), bendros protinės veiklos sutrikimus (nesugebėjimas suvokti, atsakyti ar užduoti klausimus, humoro jausmo praradimas, metaforų nesuvokimas). Motoriniai bei elgesio sutrikimai atsiranda jau esant pažengusiai HAND, todėl dažniausiai pasireiškia vėliau nei kognityviniai sutrikimai. Motoriniams sutrikimams būdinga pablogėjusi koordinacija, apatinių galūnių silpnumas, padažnėjęs daiktų iškritimas iš rankų, rašysenos pokyčiai. Elgesio sutrikimams priskiriami: padidėjęs dirglumas, apatiškumas, socialinių ryšių nutraukimas, emocijų „šuočiai“, kurie gali progresuoti nuo depresijos epizodų iki stipraus sujaudinimo, sutrikęs aplinkos vertinimas ir sprendimų priėmimas (impulsyvūs ir neapgalvoti sprendimai, nustatytų socialinių normų praradimas).

3.2. ŽIV sukelti neurologiniai sutrikimai taikant ART

Taikant ART HAD dažnis sumažėjo, tačiau dėl išliekančių MND HAND vis tiek yra būdingas apie 50 % ŽIV infekuotų asmenų. Siekiant sumažinti HAND, buvo bandoma atrasti tinkamus ARV.

Šiam tikslui pasiekti buvo taikomi geriau hematoencefalinį barjerą praeinantys vaistai ir monitoruojamas cirkuliuojančių ŽIV RNR kiekis smegenų skystyje. Tačiau atlikti tyrimai parodė, jog nėra statistiškai reikšmingo pokyčio mažinant HAND dažnį, paskyrus medikamentus, geriau praeinančius hematoencefalinį barjerą, ir pasiekus mažesnę ŽIV RNR kiekį smegenų skystyje [20]. Priešingai, kiti atlikti tyrimai parodė, jog ARV patys gali būti toksiški CNS ir sukelti neurologinius sutrikimus. Ilgas ARV vartojimas gali turėti įtakos HAND progresavimui [21].

3.3. ARV neurotoksiškumas

Atliktuose tyrimuose, pacientams skiriant CCRP5 receptorių antagonistą Maraviroką bei fuzijos inhibitorių Enfuvirtidą, neurotoksiškumo požymių nebuvo nustatyta [22].

NRTI dažniausiai sukelia PNS pažeidimus. Pagrindinis mechanizmas, skatinantis periferinės neuropatijos atsiradimą, yra susijęs su mtDNR γ polimerazės inhibicija, dėl kurios sumažėja mtDNR aksonuose bei Švano ląstelėse. Periferinė neuropatija dažnai pasireiškia vartojant Didanoziną, Stavudiną [23]. Tačiau kiti šios grupės atstovai nėra priskiriami neurotoksiškiems vaistams (Zidovudinas, Emtricitabinas, Lamivudinas, Tenofoviras, Abakaviras). Taigi, šios grupės medikamentai labiau pažeidžia PNS nei CNS.

NNRTI grupės vaistų Nevirapino ir Efavirenzo galimos nepageidaujamos reakcijos yra neurologiniai ir psichikos sutrikimai. Nevirapinas gali sukelti haliucinacijas, nuotaikos svyravimus bei depresiją. Tačiau 2015 metais atliktose

studijose buvo nustatyta, jog Nevirapinas turi daug mažesnę neurotoksinę poveikį nei manyta, nes paskyrus šį vaistą ir pakeitus prieš tai vartotą Efavirenzą, psichikos sutrikimų simptomai ženkliai sumažėjo [24]. Tai parodo, jog šis vaistas mažiau neurotoksiškas nei kiti vaistai, naudoti studijoje. Tuo tarpu Efavirenzas net 50 proc. pacientų sukelia psichikos sutrikimų simptomus, tokius kaip haliucinacijos, sąmoningi sapnai (angl. *lucid dreaming*). Daroma prielaida, kad Efavirenzos sukelta CNS pažeida yra susijusi su prouždegiminių mediatorių, tokių kaip tumoro nekrozės faktorius alfa (TNF- α) ir interleukinas - 1 β (IL-1 β), kiekio padidėjimu smegenyse [25]. Kiti NNRTI grupės vaistai (Etravirinas, Rilpivirinas, Delavirdinas) beveik neturi toksinio poveikio CNS.

Integrazės inhibitoriai arba integrazinės grandinės pernešimo inhibitoriai (INSTI) taip pat turi neurotoksinę poveikį. Šios grupės vaistas Raltegraviras gali sukelti tokius neurologinius bei psichikos sutrikimų simptomus kaip psichozė, nemiga, košmarai [26].

Proteazės inhibitoriai yra metabolizuojami CYP450 fermentų, todėl ir jų neurotoksiškumas pasireiškia per sąveiką su kitais medikamentais, kurių metabolizmui reikalinga ši sistema. Ritonaviras pasižymi didžiausiu neurotoksiškumu šioje vaistų grupėje, tačiau ir kiti atstovai (Indinaviras, Amprenaviras, Atazanaviras) taip pat turi neigiamą poveikį nervų sistemai [27].

Literatūros šaltiniai

1. Bbosa N, Kaleebu P and Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2019; 14(3): 153-160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
2. Čaplinskienė I, Jučienė O, Šimkūnaitė-Začekė A. ŽIV infekcijosepidemiologinė situacija 2018 metais. Užsikrėtusiųjų lytiškai plintančių infekcijomis ir žmogaus imunodeficit viruso epidemiologinė situacija Lietuvoje. Vilnius: Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras, 2019.
3. Quinn TC. Global epidemiology of HIV infection. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2020 [cited 29 July 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/global-epidemiology-of-hiv-infection>.
4. Saxena SK and Chitti SV. Molecular Biology and Pathogenesis of Retroviruses. *Advances in Molecular Retrovirology*. IntechOpen; 2016. doi: 10.5772/62885. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-molecular-retrovirology/molecular-biology-and-pathogenesis-of-retroviruses>.
5. Wilen C, Tilton J and Doms R. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2012; 2(8): a006866-a006866. doi: 10.1101/cshperspect.a006866.
6. Ambrose Z and Aiken C. HIV-1 uncoating: connection to nuclear entry and regulation by host proteins. *Virology* 2014; 0: 371-379. doi: 10.1016/j.virol.2014.02.004.
7. Modi G, Mochan A and Modi M. Neurological Manifestations of HIV. *Advances in HIV and AIDS Control*. IntechOpen; 2018. doi: 10.5772/intechopen.80054. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-hiv-and-aids-control/neurological-manifestations-of-hiv>.
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [18 December 2019] [Page number 106]
9. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(3): 371–402. doi:10.1016/j.idc.2014.06.001.
10. Zhu X, Zhu Y, Ye S, Wang Q, Xu W, Su S, Sun Z, Yu F, Liu Q, et al. Improved Pharmacological and Structural Properties of HIV Fusion Inhibitor AP3 over Enfuvirtide: Highlighting Advantages of Artificial Peptide Strategy. *Scientific Reports* 2015; 5(1): 13028. doi: 10.1038/srep13028.
11. Margolis A, Heverling H, Pham P and Stolbach A. A Review of the Toxicity of HIV Medications. *Journal of Medical Toxicology* 2013; 10(1): 26-39. doi: 10.1007/s13181-013-0325-8.
12. Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Ther* 2004; 9(6):849-863.
13. Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antivir Ther* 2005; 10 Suppl 2: M47-M52.
14. De Clercq E. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs): Past, Present, and Future. *Chemistry & Biodiversity* 2004; 1(1): 44-64. doi: 10.1002/cbdv.200490012.

15. Craigie R. The molecular biology of HIV integrase. *Future Virology* 2012; 7(7): 679-686. doi: [10.2217/FVL.12.56](https://doi.org/10.2217/FVL.12.56).
16. Ghosh A, Osswald H and Prato G. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. *Journal of Medicinal Chemistry* 2016; 59(11): 5172-5208. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01697.
17. Larson KB, Wang K, Delille C, et al. Pharmacokinetic Enhancers in HIV Therapeutics. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 865-872. doi: 10.1007/s40262-014-0167-9.
18. Bhatia N, Chow F. Neurologic Complications in Treated HIV-1 Infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2016; 16(7). doi: 10.1007/s11910-016-0666-1.
19. Buch S, Chivero E, Hoare J, Jumare J, Nakasujja N, Mudenda V et al. Proceedings from the NIMH symposium on “NeuroAIDS in Africa: neurological and neuropsychiatric complications of HIV”. *Journal of NeuroVirology*. 2016; 22(5): 699-702. doi: 10.1007/s13365-016-0467-y.
20. Farhadian S, Patel P, Spudich S. Neurological Complications of HIV Infection. *Current Infectious Disease Reports* 2017;19(12). doi: [10.1007/s11908-017-0606-5](https://doi.org/10.1007/s11908-017-0606-5).
21. Cysique L, Brew B. Neuropsychological Functioning and Antiretroviral Treatment in HIV/AIDS: A Review. *Neuropsychology Review* 2009; 19(2): 169-185. doi: 10.1007/s11065-009-9092-3.
22. Cherry C, Duncan A, Mackie K, Wesselingh S, Brew B. A Report on the Effect of Commencing Enfuvirtide on Peripheral Neuropathy. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2008; 24(8): 1027-1030. doi: 10.1089/aid.2007.0300.
23. Venhoff N, Lebrecht D, Deveaud C, Beauvoit B, Bonnet J, Müller K et al. Oral uridine supplementation antagonizes the peripheral neuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS* 2010; 24(3): 345-352. doi: 10.1097/QAD.0b013e328335cdea.
24. Pedrol E, Llibre J, Tacias M, Currán A, Guardiola J, Deig E et al. Outcome of neuropsychiatric symptoms related to an antiretroviral drug following its substitution by nevirapine: the RELAX study. *HIV Medicine* 2015; 16(10): 628-634. doi: 10.1111/hiv.12298.
25. Streck E, Scaini G, Rezin G, Moreira J, Fochesato C, Romão P. Effects of the HIV treatment drugs nevirapine and efavirenz on brain creatine kinase activity. *Metabolic Brain Disease* 2008; 23(4): 485-492. doi: 10.1007/s11011-008-9109-2.
26. Teppler H, D. Brown D, Y. Leavitt R, Sklar P, Wan H, Xu X et al. Long-Term Safety from the Raltegravir Clinical Development Program. *Current HIV Research* 2011; 9(1): 40-53. doi: 10.2174/157016211794582650.
27. Vivithanaporn P, Asahchop E, Acharjee S, Baker G, Power C. HIV protease inhibitors disrupt astrocytic glutamate transporter function and neurobehavioral performance. *AIDS* 2016; 30(4): 543-552. doi: [10.1097/QAD.0000000000000955](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000955).